

УДК 615.322:616-003.96:613.16

ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТРЕССПРОТЕКТОРОВ

Проф. Л. Т. КИРИЧЕК, проф. Е. Г. ДУБЕНКО, А. В. ПЕРЕПЕЛИЦА, доц. Г. А. САМАРДАКОВА,
проф. В. Н. ХВОРОСТИНКА, доц. О. И. ШУШЛЯПИН, канд. мед. наук С. В. ИВАННИКОВА

*Харьковский национальный медицинский университет,
Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины,
Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского
АМН Украины, Харьков*

Показана возможность оптимизации фармакотерапии больных разного клинического профиля путем включения в комплексное лечение стресспротекторов. Отмечена необходимость учитывать в острый период заболеваний эмоционально-стрессовый фон, повышающий чувствительность больных к лекарственным средствам.

Ключевые слова: стресспротекторы, клиническое применение.

Современная медицина дает врачу возможность осуществлять свою практическую деятельность не только в рамках патоцентрической фармакологии, направленной на борьбу с болезненной патологией как таковой, но и руководствоваться задачей вернуть или хотя бы приблизить состояние больного к состоянию организма здорового, то есть работать в формате саногцентрической фармакологии [1]. При этом обязательным является привлечение возможностей так называемого саногенеза — естественных биологических и психологических механизмов преодоления болезненных проявлений, действующих на основе общего для подавляющего большинства заболеваний патогенеза. Перспективным в этом отношении является использование в комплексной терапии антистрессовых средств или учет особенностей действия известных препаратов в условиях эмоционально-стрессового фона, присутствующего при всех без исключения заболеваниях.

Наш многолетний опыт изучения антистрессовых средств в эксперименте позволил выявить ряд закономерностей их действия в условиях моделируемой стрессовой патологии [2]. Это прежде всего сохранение характера фармакологического действия лекарственных средств при изменении его степени в связи с повышением к ним чувствительности организма; сохранение уровня токсичности лекарств за счет модуляции широты фармакологического и токсического действия; участие в реализации антистрессового действия, независимо от характера специфических свойств препаратов, основных звеньев функциональной системы саморегуляции, среди которых наиболее универсальными являются гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и система оксидативного равновесия.

Исходя из того что наши экспериментальные исследования выполнены на фоне моделей острого эмоционального стресса, мы и в клинике

обратились преимущественно к широко представленным в ней адекватным по течению патологическим состояниям, требующим лекарственного лечения на раннем этапе заболевания: инфаркт миокарда — в кардиологии, болевой синдром — в гастроэнтерологии, острые радикуло-невриты и вегето-сосудистые пароксизмы — в неврологии, травматические повреждения — в травматологии, острая депрессия с двигательной заторможенностью — в психиатрии. Строгий постельный режим, сопутствующий всем этим состояниям, усиливал эмоционально-стрессовое воздействие, аналогичное модели иммобилизационного стресса в эксперименте.

Всего под наблюдением было 466 больных, из которых 297 составили в целом основную группу, 98 — контрольную и 71 — группу сравнения.

Объем обследования больных зависел от поставленных задач. Больные с астеническим синдромом, получавшие в комплексном лечении в качестве стресспротектора амизил (2 мг 2–3 раза в день в течение 10–14 дн) или элеутерококк (25–30 капель в том же режиме), проходили до и после лечения клинико-лабораторное обследование, включающее объективный осмотр, инструментальные данные (ЭЭГ, РЭГ, ЭКГ, АД), клинический анализ крови и мочи. Полное клинико-лабораторное обследование проходили неврологические больные с вегето-сосудистой дистонией, больные сердечно-сосудистой недостаточностью и больные с гастроэнтерологической патологией. У травматологических, неврологических и терапевтических больных с болевым синдромом, получавших в комплексном лечении инъекции анальгина (50 % по 2 мл в/м раз в день ежедневно в течение 6 дн), проводили только психологическое обследование по методу «ТРАНС», модифицированному на кафедре психиатрии ХНМУ, который позволяет судить о степени тревоги, работоспособности, активности, настрое-

ния, самочувствия и объективизирует состояние больных в зависимости от уровня болевых ощущений. Карты самооценки состояния заполняли большинство больных разного профиля, которые также проходили биохимические обследования, отражающие функциональное состояние надпочечников (сахар и холестерин крови, 11-ОКС мочи). У кардиологических больных с инфарктом миокарда ограничивались регистрацией времени наступления и продолжительности эффекта наркотических (1 мл 1%-ного раствора морфина или промедола, фентанила, омнопона в/в) и ненаркотических анальгетиков (1 мл 50%-ного раствора анальгина в/в) в разные сроки от начала заболевания, а следовательно, и от начала соблюдения строгого постельного режима, то есть в зависимости от длительности иммобилизации. У больных с психической депрессией и двигательной заторможенностью, получавших имипрамин (0,25 мг 2 раза в день в течение 14 дн), изучали работоспособность, используя методику счета по Крепелину в модификации Р. Шульте, темп сенсорных реакций и особенностей внимания — с помощью числовых таблиц Р. Шульте.

В зависимости от поставленных задач и профиля больных в качестве контроля выступали подвижные больные (с болевым синдромом), «активные» больные (с депрессией), больные с более поздними сроками иммобилизации (с инфарктом миокарда) или больные, не получавшие в комплексном лечении изучаемый препарат (амизил, L-триптофан, дигоксин, каптоприл).

Было установлено, что у больных с инфарктом миокарда в ранние сроки соблюдения строгого постельного режима (до 7–8-го дня) фармакотерапевтическая активность наркотических анальгетиков по скорости проявления действия выше, чем в более поздние сроки (более 10 дн).

У больных со стабильной стенокардией проведение комбинированной фармакотерапии нитратами пролонгированного действия в сочетании с капотеном (каптоприлом, 75 мг/сут), обладающим, по нашим экспериментальным данным, стресспротекторным и антиоксидантным действием, сопровождается успокаивающим, кардиопротекторным и нормотензивным влиянием, что отражает преобладание тормозного типа в сердечно-сосудистой регуляции стрессовых последствий стенокардии.

Наблюдения над больными с хронической сердечной недостаточностью, получавшими в течение 7–10 дн гликозиды быстрого действия клифт (ФРГ, мепросцилларин, 0,25 мг 3 раза в день) и диланацил (ГДР, дигоксин, 1 мл в/в 1–2 раза в день) в сочетании с антагонистом кальция коринфаром (ГДР, фенигидин, 10 мг 2–3 раза в день), показали целесообразность такого сочетания, снижающего постнагрузку и тем самым облегчающего работу сердца по преодолению общего периферического сопротивления и улучшающего инотропизм миокарда. Такой прием

лечения особенно показан при соблюдении кардиологическими больными строгого постельного режима, поскольку вынужденная иммобилизация при негативном отношении к ней больных потенцирует интракардиальные реакции, связанные с неблагоприятным стрессовым адренергическим влиянием, развитием сердечной патологии и фармакодинамическим эффектом сердечных гликозидов, что способствует более раннему проявлению их осложнений [3–5].

Анализ данных, полученных при обследовании гастроэнтерологических больных с болевым синдромом, которым на фоне базовой терапии проводили инъекции анальгина, позволяет считать, что эмоционально-поведенческие последствия боли выражены сильнее у малоподвижных больных, с чем, очевидно, и может быть связано соблюдение ими постельного режима. Однако и проводимое лечение у них более эффективно. При этом сроки восстановления изученных показателей (6-е сут), за исключением тревожности (1–3-й дни), не зависят от двигательного режима. На этом основании такого рода больным следует рекомендовать по возможности сокращать период соблюдения строгого постельного режима, а применение анальгина у них ограничивать более коротким сроком — не более 6 дн [6].

У гастроэнтерологических больных с астеническим синдромом включение в комплексную терапию амизила, как и элеутерококка, положительно отражается на их эмоционально-психической активности, функциональном состоянии коры надпочечников и сроках наступления объективного улучшения (на 6 дн раньше, чем в контрольной группе). Об этом свидетельствует то, что лечение амизилом по сравнению с базовой терапией повышает у больных активность (+12 баллов при +8 в контроле), работоспособность (+7 баллов при +4 в контроле) и настроение (+10 баллов при +6 в контроле). Такой же уровень эффективности отмечается и под влиянием элеутерококка (+12, +7 и +12 баллов соответственно). При этом происходит снижение уровня 17-ОКС в моче на 32,7% у больных, получавших амизил, и на 26,1% при назначении элеутерококка. В контрольной группе этот показатель не изменяется по сравнению с исходным. На основании этих данных применение стресспротекторов амизила и элеутерококка в комплексной терапии астенических гастроэнтерологических больных можно считать целесообразным [6].

У травматологических больных с болевым синдромом при соблюдении постельного режима эмоционально-психическое состояние более угнетено по сравнению с активными больными, а работоспособность независимо от двигательного режима нулевая. На этом фоне чувствительность к противоболевому действию анальгина в первые 6 дн лечения тоже повышается, что позволяет в этот период варьировать режим его назначения в зависимости от состояния больного.

Вывод о повышении чувствительности малоподвижных больных к противоболевому эффекту анальгина на ранних этапах лечения (до 6 дн) подтверждается и наблюдением за неврологическими больными с болевым синдромом. Астенический синдром в неврологии объективно преодолевается включением в комплексную терапию амизила и элеутерококка, что отчетливо проявляется в эмоционально-психологической активности и функциональном состоянии коры надпочечников (снижение уровня 17-ОКС в моче и холестерина в крови). Эти результаты коррелируют с данными о коррекции работоспособности адаптогенами и актопротекторами, которые наряду с энергометаболическим действием обеспечивают восстановление психофизиологического статуса больных [7].

В соответствии с нашими данными разработан и предложен неврологическим отделениям больниц для лечебной практики метод повышения эффективности комплексной терапии больных с вегетососудистой дистонией психогенного генеза путем применения в качестве антистрессового средства L-триптофана, превращение которого в организме по серотониновому пути может обеспечить и другие полезные в неврологии фармакологические эффекты [8, 9]. Включение L-триптофана в комплексную терапию (0,12 раза в день в течение недели) существенно улучшает состояние больных и особенно те показатели, которые являются типичными для негативных влияний эмоционально-стрессового характера: симпатикотонию, данные ЭКГ, уровень АД, количество и частоту сердечно-сосудистых пароксизмов на РЭГ, эмоционально-нервные расстройства. Все это отражает положительное влияние L-триптофана на деятельность неспецифических структур мозга, что и является проявлением центрального механизма его антистрессового эффекта.

Психическая депрессия относится к более типичной ответной реакции на стресс по сравнению с психозом и преобладает в структуре психических заболеваний стрессового генеза [10]. У больных с различными двигательными вариантами депрессивного синдрома монотерапия имипрамином привела к улучшению уже в первые дни при психической заторможенности; у «активных» больных объективные показатели улучшались значительно позже — к концу второй недели обследования. Как показали клинические и экспериментально-психологические наблюдения, преобладание активирующего эффекта имипрамина у депрессивных больных с гиподинамией по сравнению с активными больными, страдающими психической депрессией, наиболее выражено в первые 7 дн лечения и сглаживается к концу второй недели. Та же закономерность отмечается и при психической патологии, при которой двигательная заторможенность является следствием

заболевания и в меньшей степени воспринимается как вынужденная.

Не исключено, что выявленное повышение чувствительности к имипрамину у малоподвижных больных сможет противодействовать на каком-то этапе развитию резистентности к фармакотерапии психических депрессий [10].

Итак, клинические наблюдения объективно выявили два важных фармакологических аспекта эмоционального стресса, которые необходимо постоянно учитывать в лечебной практике: эмоционально-стрессовый фон, сопутствующий любому заболеванию, и изменение при этом чувствительности организма к действию лекарственных средств. Первый аспект служит основанием к применению антистрессовых средств в комплексном лечении больных с распространенной патологией терапевтического, хирургического, неврологического и психиатрического характера. Значительное количество лекарственных средств, которые могут применяться для профилактики и лечения неблагоприятных последствий стресса, позволяет в каждом конкретном случае выбрать антистрессовый препарат в соответствии с выраженностью стрессогенной реакции. К сожалению, в официальной классификации лекарственных средств препараты с антистрессовым действием в отдельную группу не выделены. Вероятнее всего, это объясняется тем, что такая группа является сборной и представлена препаратами из разных фармакологических групп [11], что не исключает необходимости решения этого вопроса в ближайшее время [2].

Второй аспект требует разработки стратегии фармакотерапии в динамике формирования стресса. Среди работ, оценивающих степень фармакологической активности и токсичности лекарств в условиях острого стресса, преобладают экспериментальные, согласно которым наиболее общей закономерностью является сохранение характера специфического действия лекарств, повышение степени их фармакологической активности и отсутствие изменений в характере и степени токсичности [2], что в целом благоприятно для клиники. Тема особенностей действия лекарственных средств в условиях стресса только начинает разрабатываться и нуждается в едином научно обоснованном методологическом подходе, которого в настоящее время пока не существует.

Вместе с тем изучение обширной литературы, результаты многочисленных экспериментальных исследований и менее многочисленных клинических наблюдений позволяют считать стресспротекторы препаратами универсального механизма защитного действия, что определяет перспективу их практического применения не только при заболеваниях стрессового генеза, но и при значительно более широкой патологии человека.

Литература

1. *Машковский М. Д.* Обращение к участникам VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1997. — 5 с.
2. *Киричек Л. Т.* Стресспротекторы в эксперименте и в клинике. — Харьков: Контраст, 2008. — 302 с.
3. *Киричек Л. Т., Хименко Л. П.* Экспериментально-клинические данные об особенностях действия анальгетиков в условиях вынужденной иммобилизации // *Фармакол. и токсикол.* — 1991. — № 3. — С. 20–22.
4. *Киричек Л. Т., Череватов Б. Г., Сырочев А. О.* Метод повышения эффективности комплексной терапии ишемической болезни сердца путем применения каптоприла // *Инф. листок.* — Харьков. — 2003. — № 2. — 2 с.
5. *Черкас Л. П., Шушляпин О. И., Киричек Л. Т.* Рекомендации по применению сердечных гликозидов с антагонистами кальция у малоподвижных больных с хронической недостаточностью кровообращения // *Инф. письмо.* — Киев. — 1990. — 2 с.
6. Рекомендации по применению нейротропных средств у малоподвижных больных / Л. Т. Киричек, Е. Г. Дубенко, Н. Е. Бачериков, В. Ф. Трубников и др. // *Инф. письмо.* — Киев. — 1989. — 2 с.
7. Лекарственные средства и физическая работоспособность: Матер. III съезда фармакологов России / Р. Д. Сейфула, З. Г. Орджоникидзе, Е. А. Рожкова и др. // *Психофармакол. и биол. Наркология.* — 2007. — Т. 7, спец. вып. (сент.), ч. 2. — С. 1938–1939.
8. *Дубенко Е. Г., Троценко С. В.* К вопросу о применении аминокислоты триптофана при лечении эпилепсии // *Принципы патогенетич. лечения сосуд. забол.* гол. мозга: Сб. н. раб. ХМИ. — Харьков, 1983. — С. 77–81.
9. *Кратенко Г. С.* Фармакологічна корекція емоційного стресу шляхом впливу на обмін триптофану: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1995. — 20 с.
10. *Латин И. П.* Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия. (Нейрокинуриныновые механизмы и новые подходы к лечению). — СПб.: ДЕАН, 2004. — 223 с.
11. *Дев'яткіна Т. О., Важнича О. М.* Сучасні підходи до фармакологічної корекції стресу // *Ліки.* — 2000. — № 1–2. — С. 44–50.

ПЕРСПЕКТИВИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СТРЕС ПРОТЕКТОРІВ

Л. Т. КІРІЧЕК, Є. Г. ДУБЕНКО, А. В. ПЕРЕПЕЛИЦЯ, Г. О. САМАРДАКОВА,
В. М. ХВОРОСТИНКА, О. І. ШУШЛЯПІН, С. В. ІВАННИКОВА

Показано можливість оптимізації фармакотерапії хворих різного клінічного профілю шляхом включення в комплексне лікування стресспротекторів. Зазначено необхідність ураховувати у гострий період захворювань емоційно-стресовий фон, що підвищує чутливість хворих до лікувальних засобів.

Ключові слова: стресспротектори, клінічне застосування.

PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION OF STRESS-PROTECTORS

L. T. KIRICHEK, E. G. DUBENKO, A. V. PEREPELITSA, G. A. SAMARDAKOVA,
V. N. KHVOROSTINKA, O. I. SHUSHLIAPIN, S. V. IVANNIKOVA

The possibility to optimize drug therapy of patient with different clinical profile by means of inclusion to complex treatment of stress-protectors is shown. The necessity to consider emotional stress background in the acute period of the disease, increasing sensitivity of the patients to drugs is emphasized.

Key words: stress-protectors, clinical application.

Поступила 25.05.2009